

10/687262
Jun 10 2004

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Februar 2001 (15.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/10425 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/00 (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, B Patente, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07613
- (22) Internationales Anmeldedatum:
5. August 2000 (05.08.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 37 304.3 10. August 1999 (10.08.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DOODS, Henri [NL/DE]; Freiherr-von-König-Strasse 6, 88447 Warthausen (DE). RUDOLF, Klaus [DE/DE]; Öschweg 11, 88447 Warthausen (DE). EBERLEIN, Wolfgang [DE/DE]; Obere Au 6, 88400 Biberach (DE). ENGEL, Wolfhard [DE/DE]; Mozartstrasse 13, 88400 Biberach (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF CGRP ANTAGONISTS AND CGRP RELEASE INHIBITORS FOR CONTROLLING MENOPAUSAL HOT FLASHES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON CGRP-ANTAGONISTEN UND CGRP-RELEASE-HEMMERN ZUR BEKÄMPFUNG MENOPAUSALER HITZEWALLUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of CGRP antagonists and CGRP release inhibitors for controlling menopausal hot flashes, to corresponding medicaments containing, as an active substance, one or more CGRP antagonists and/or CGRP release inhibitors, and to the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von CGRP-Antagonisten und CGRP-Release-Hemmern zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen sowie entsprechende Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff einen oder mehrere CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmer, und deren Herstellung.

WO 01/10425 A2

Verwendung von CGRP-Antagonisten und CGRP-Release-Hemmern
zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen

Hitzewallungen sind ein verbreitetes Symptom des peri/post-menopausalen Syndroms, dessen Physiologie bis heute nicht vollständig verstanden ist. Außer der Hormonsubstitution (hormone replacement therapy), die eine komplexe Intervention darstellt und aufgrund der damit verbundenen Nebenwirkungen häufig nicht dauerhaft angewandt werden kann, existiert bislang keine einfach durchzuführende, nebenwirkungsarme Therapie für diese im allgemeinen als lästig empfundene Erscheinung.

Hitzewallungen werden durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluß verursacht. Bereits mehrfach wurde die Vermutung publiziert, daß CGRP (calcitonin gene-related peptide) aufgrund der vasodilatorischen Eigenschaften dieses Neuropeptids eine Rolle bei der Entstehung menopausaler Hitzewallungen östrogen-defizienter Frauen spielt ([1]: J. Endocrinol. (1995), 146(3), 431-437; [2]: Acta Physiol. Scand. (1998), 162(4), 517-522; [3]: Am. J. Obstet. Gynecol. (1996), 175(3, Pt. 1), 638-642). Ein therapeutischer Einsatz von CGRP-Antagonisten zur Behandlung des menopausalen Syndroms wurde in der Literatur noch nicht vorgeschlagen.

Es wurde nun gefunden, daß die Symptomatik menopausaler Hitzewallungen durch Substanzen, die die Wirkungen von CGRP antagonisieren (CGRP-Antagonisten) oder die Freisetzung von CGRP aus sensorischen Nervenendigungen hemmen oder vermindern (CGRP-Release-Hemmer), effektiv verhindert oder in ihrer beeinträchtigenden Wirkung erheblich abgeschwächt werden kann, wobei sich dieser Therapieansatz insbesondere durch die Nebenwirkungsarmut vor der Hormonsubstitution auszeichnet.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die Verwendung von CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen, wobei sowohl die Prävention als auch die Akut-Behandlung eingeschlossen sind. Die erfindungsgemäße Verwendung betrifft bevorzugt die Monotherapie mit einer Einzelsubstanz, schließt jedoch auch die Kombinationstherapie mit mehreren Substanzen der genannten Wirkstoffgruppen ein. Ferner kann die erfindungsgemäße Verwendung in Ergänzung zu einer üblicherweise durchgeführten Hormonsubstitution erfolgen.

Weitere Gegenstände der Erfindung sind die Verwendung von CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen sowie die entsprechenden Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff einen oder mehrere CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmer.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung können alle pharmazeutisch verträglichen Wirkstoffe Verwendung finden, die die bekannten Wirkungen von CGRP antagonisieren oder die Freisetzung von CGRP aus sensorischen Nervenendigungen hemmen.

Als CGRP-Antagonisten kommen beispielsweise die in der WO 98/11128 oder DE 199 11 039 beschriebenen Aminosäurederivate, ferner die in der WO 98/56779, WO 98/09630 und WO 97/09046 beschriebenen nichtpeptidischen Wirkstoffe in Betracht.

Als CGRP-Release-Hemmer kommen beispielsweise Serotonin 5-HT_{1D}-Agonisten wie Avitriptan, Eletriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan oder Zolmitriptan, ferner 5-HT_{1F}-Agonisten oder NPY-Agonisten in Betracht.

Von den in der WO 98/11128 beschriebenen CGRP-Antagonisten kommen zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen, zur Herstellung eines entsprechenden Arzneimittels sowie als Bestand-

teil eines entsprechenden Arzneimittels vorzugsweise folgende Verbindungen in Frage:

- (A) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (B) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (C) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (D) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin,
- (E) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (F) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (G) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]-pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (H) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

- 4 -

- (I) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (J) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (K) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (L) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (M) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-hexyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (N) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-cyclopropylmethyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (O) 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3-ethenyl-D,L-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,
- (P) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (Q) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminocarbonyl)-N-phenylamino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

- 5 -

- (R) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin,
- (S) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (T) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (U) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[3-(dimethylamino)propyl]-piperazin,
- (V) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- (W) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[(1-methyl-4-piperidinyl)carbonyl]-piperazin,
- (X) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[(1-methyl-4-piperazinyl)carbonyl]-piperazin,
- (Y) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-[4-(dimethylamino)butyl]phenyl]-piperazin,
- (Z) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin,

(AA) 1-[N²-[[4-(1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

(AB) 1-[N²-[[4-(1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-tryptyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methylphenyl)methyl]-1,4-dioxo-butyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

(AD) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methoxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(AE) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dibromphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

(AF) 1-[N²-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(AG) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-6-hydroxy-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AH) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(AI) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(AJ) (R,S)-1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-4-oxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AK) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AL) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)carbonyl]-piperidin,

(AM) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AN) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(AO) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-bromphenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(AP) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

(AQ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(tri-fluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AR) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(tri-fluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,

(AS) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AT) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(AU) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)piperidin,

(AV) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(methylsulfonyl)-4-piperidinyl]-piperidin,

(AW) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(AX) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

(AY) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(AZ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,

(BA) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(BB) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(BC) 1-[N⁶-Acetyl-N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(BD) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

(BE) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(BF) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(BG) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(hydroxycarbonylmethyl)-4-piperidinyl]-piperidin,

(BH) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methylsulfonyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(BI) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin,

(BJ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin,

- 10 -

(BK) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-hydroxy-phenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(BL) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

(BM) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(BN) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[4-(3-bromophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,

(BO) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(BP) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(BQ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,

(BR) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidinyl]-piperidin,

(BS) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

- (BT) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin,
- (BU) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin,
- (BV) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (BW) 1-[N2-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (BX) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (BY) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (BZ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,
- (CA) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (CB) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

(CC) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(CD) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(CE) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(1-oxoethyl)phenyl]-piperazin,

(CF) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(CG) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-nitrophenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(CH) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-pyrrolidinyl)-piperidin,

(CI) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin und

(CJ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren physiologisch verträglichen Salze, wobei die Verbindungen

- 13 -

(A) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(B) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(I) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(J) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

(AF) 1-[N²-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin und

(AM) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren physiologisch verträglichen Salze, insbesondere jedoch die Verbindungen

(A) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin und

(B) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren physiologisch verträglichen Salze besonders bevorzugt sind.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt bei intravenöser oder subcutaner Gabe zweckmäßig 0,0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Sofern die Behandlung mit CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmern in Ergänzung zu einer üblichen Hormonsubstitution erfolgt, empfiehlt sich eine Verringerung der vorstehend angegebenen Dosierungen, wobei die Dosierung dann 1/5 der vorstehend angegebenen Untergrenzen bis zu 1/1 der vorstehend angegebenen Obergrenzen betragen kann.

Hierzu lassen sich die CGRP-Antagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmer zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen einarbeiten.

Besonders geeignet zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen sind Arzneimittel, enthaltend einen der Wirkstoffe

- 15 -

(A) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(B) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(I) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(J) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

(AF) 1-[N²-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin oder

(AM) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

in einer der folgenden pharmazeutischen Darreichungsformen:

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff, vorzugsweise Wirkstoff (A) oder (B),

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff, vorzugsweise Wirkstoff (A) oder (B),

- 16 -

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff, vorzugsweise Wirkstoff (A) oder (B),

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff, vorzugsweise Wirkstoff (A) oder (B),

Tabletten mit 20 mg Wirkstoff, vorzugsweise Wirkstoff (B),

Kapseln mit 20 mg Wirkstoff, vorzugsweise Wirkstoff (B),

wäßrige Lösung für die nasale Applikation mit 10 mg Wirkstoff, vorzugsweise Wirkstoff (A) oder (B),

wäßrige Lösung für die nasale Applikation mit 5 mg Wirkstoff, vorzugsweise Wirkstoff (A) oder (B), oder

Suspension für die nasale Applikation mit 20 mg Wirkstoff, vorzugsweise Wirkstoff (A) oder (B).

CGRP wird von sensorischen Nerven freigesetzt, beispielsweise vom Nervus Trigemini, der einen Teil der Gesichtshaut innerviert. Es wurde bereits gezeigt, daß die Reizung des Trigemininalganglions bei Menschen zu einer Erhöhung des CGRP Plasmaspiegels führt und Gesichtsröte hervorruft ([4]: P.J. Goadsby et al., Annals of Neurology, Vol. 23, No. 2, 1988, 193-196,).

Zum Nachweis, daß mit Hilfe von CGRP-Antagonisten und CGRP-Release-Hemmern Hitzewallungen erfolgreich behandelt werden können, wurde eine erhöhte Freisetzung von endogenem CGRP bei Marmosets durch Stimulierung des Trigeminalganglions herbeigeführt, was zu einer erhöhten Durchblutung der Hautgefäße führte. Die Wirksamkeit folgender Testsubstanzen wurde durch Bestimmung derjenigen i.v.-applizierten Dosis charakterisiert, welche die durch endogenes CGRP hervorgerufene, erhöhte Durchblutung der Gesichtshaut um 50% reduziert:

(A) = 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(B) = 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AC) = (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

(AM) = 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(DA) = Sumatriptan und

(DB) = Zolmitriptan.

Methodenbeschreibung:

Marmosets beiderlei Geschlechts (300-400 g) werden mit Pentobarbital narkotisiert (Einleitung mit 30 mg/kg, i.p., Infusion 6mg/kg/h, i.m.). Die Körpertemperatur wird über eine Wärmeplatte bei 37 °C gehalten. Als Muskelrelaxants wird Pankurmium (initial 1mg/kg, 0.5 mg nach jeder weiteren Stunde) verabreicht. Der Kopf der Tiere wird in einem stereotaktischen Gerät fixiert. Nachdem die Kopfhaut durch einen Längsschnitt geöffnet wurde, wird ein kleines Loch in den Schädel gebohrt und eine bipolare Elektrode (Rhodes SNES 100) ins Trigeminalganglion abgesenkt.

Die Auffindung des Ganglions wird durch eine Röntgenaufnahme, die die knöcherne Schädelstruktur sichtbar macht, erleichtert. Dabei dient das Felsenbein als Orientierung zur Platzierung der Elektrode (Röntgengerät CCX-Digital). Die Position der

Elektrode im Ganglion wird am Ende jedes Experiments kontrolliert. Die Stimulationsparameter sind:

10 Hz, 2 mA, 2 msec, 30 sec lang.

Der Blutfluß in den Mikrogefäßen der Gesichtshaut wird mittels Laser-Doppler-Flußmessung mit einem PeriFlux Laser Doppler System erfaßt.

Die Tiere werden 2 bis 3 Stimulationsperioden im Abstand von jeweils 30 min ausgesetzt. Dabei dient die erste Stimulation als Bezugswert für die weiteren Stimulationen. Die Testsubstanzen werden i.v. 5 min vor der 2. bzw. 3. Stimulationsperiode appliziert.

Tabelle 1: "50%-Dosis" = i.v. Dosis, welche die durch endogenes CGRP hervorgerufene, erhöhte Durchblutung der Gesichtshaut um 50% reduziert

Substanz	50%-Dosis
A	0.003 mg/kg
B	0.042 mg/kg
AC	0.018 mg/kg
AM	0.046 mg/kg
DA	0.280 mg/kg
DB	0.035 mg/kg

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben pharmazeutische Anwendungsformen, die als Wirkstoff einen CGRP-Antagonisten oder CGRP-Release-Hemmer für die erfindungsgemäße Verwendung enthalten, vorzugsweise eines der in der WO 98/11128 oder DE 199 11 039 beschriebenen Aminosäurederivate, beispielsweise einen der vorstehend genannten Wirkstoffe (A) oder (B):

Beispiel IKapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff (A) oder (B)

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff (A) oder (B)	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatine-kapseln	<u>50.0</u> mg
	71.0 mg

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatine-kapseln abgefüllt.

Beispiel IIInhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff (A) oder (B)

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff (A) oder (B)	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
Dinatriumedetat	0.0075	mg
Wasser gereinigt ad	15.0	µl

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel III

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff (A) oder (B)

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff (A) oder (B)	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g
Benzalkoniumchlorid	0.002	g
Wasser gereinigt ad	20.0	ml

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel IV

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff (A) oder (B)

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff (A) oder (B)	1.0	mg
Lecithin	0.1	%
Treibgas ad	50.0	μ l

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel VNasalspray mit 1 mg Wirkstoff (A) oder (B)

Zusammensetzung:

1 Sprühstoss enthält

Wirkstoff (A) oder (B)	1.0	mg
Mannit	5.0	mg
Dinatriumedetat	0.05	mg
Ascorbinsäure	1.0	mg
Wasser gereinigt ad	0.1	ml

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel VIInjektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz (A) oder (B) pro 5 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz (A) oder (B) in basischer Form	5 mg
Säure/Salzbildner in der zur Bildung eines neutralen Salzes erforderlichen Menge	q.s.
Glucose	250 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (WfI); Human-Serum-Albumin zugeben; Salzbildner zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel VII

Injektionslösung für die subcutane Applikation mit 5 mg Wirk-
substanz (A) oder (B) pro 1 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz (A) oder (B)	5 mg
Glucose	50 mg
Polysorbat 80 = Tween 80	2 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

Herstellung:

Glucose und Polysorbat in Wasser für Injektionszwecke auflösen; Wirkstoff unter Erwärmen bzw. mittels Ultraschall auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Inertgasbegabung in Ampullen abfüllen.

Beispiel VIII

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz (A) oder (B) pro
10 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz (A) oder (B)	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel IXLyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz (A) oder (B)

Zusammensetzung:

Wirksubstanz (A) oder (B) in basischer Form	10 mg
Säure/Salzbildner in der zur Bildung eines neutralen Salzes erforderlichen Menge	q.s.
Mannit	300 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2 ml

Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; Salzbildner zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefrier-trocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel XLyophilisat mit 5 mg Wirksubstanz (A) oder (B)

Zusammensetzung:

Wirkstoff (A) oder (B) in basischer Form	5 mg
polares oder unpolares Lösungsmittel (welches mittels Gefriertrocknung entfernt werden kann) ad	1 ml

Herstellung:

Wirkstoff in geeignetem Lösungsmittel auflösen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	5 mg
Mannit	100 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2 ml

Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel XITabletten mit 20 mg Wirksubstanz (A) oder (B)Zusammensetzung:

Wirksubstanz (A) oder (B)	20 mg
Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel XIIKapseln mit 20 mg Wirksubstanz (A) oder (B)

Zusammensetzung:

Wirksubstanz (A) oder (B)	20	mg
Maisstärke	80	mg
Kieselsäure, hochdispers	5	mg
Magnesiumstearat	2.5	mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Größe 3 abfüllen.

Beispiel XIIIZäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz (A) oder (B)

Zusammensetzung:

Wirksubstanz (A) oder (B)	50	mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700	mg

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

Beispiel XIVWäßrige Lösung für die nasale Applikation mit 10 mg Wirksubstanz (A) oder (B)

Zusammensetzung:

Wirksubstanz (A) oder (B)	10.0	mg
Salzsäure in der zur Bildung eines neutralen Salzes erforderlichen Menge		

- 26 -

Parahydroxybenzoesäuremethylester (PHB)	0.01 mg
Parahydroxybenzoesäurepropylester (PHB)	0.005 mg
Wasser gereinigt ad	1.0 ml

Herstellung:

Der Wirkstoff wird in gereinigtem Wasser aufgelöst; Salzsäure wird zugegeben, bis die Lösung klar wird; PHB-Methyl- und Propylester werden zugegeben; die Lösung wird mit gereinigtem Wasser auf Ansatzvolumen aufgefüllt; die Lösung wird sterilfiltriert und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel XV

Wäßrige Lösung für die nasale Applikation mit 5 mg Wirksubstanz (A) oder (B)

Zusammensetzung:

Wirksubstanz (A) oder (B)	5 mg
1,2-Propandiol	300 mg
Hydroxyethylcellulose	5 mg
Sorbinsäure	1 mg
Wasser gereinigt ad	1 ml

Herstellung:

Der Wirkstoff wird in 1,2-Propandiol gelöst; eine Hydroxyethyl-cellulose-Lösung in gereinigtem Wasser enthaltend Sorbinsäure wird hergestellt und zur Wirkstoff-Lösung gegeben; die Lösung wird sterilfiltriert und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel XVI

Wäßrige Lösung für die intravenöse Applikation mit 5 mg Wirk-
substanz (A) oder (B)

Zusammensetzung:

Wirksubstanz (A) oder (B)	5 mg
1,2-Propandiol	300 mg
Mannit	50 mg
Wasser für Injektionszwecke (WfI) ad	1 ml

Herstellung:

Der Wirkstoff wird in 1,2-Propandiol gelöst; die Lösung wird mit WfI auf annähernd Ansatzvolumen aufgefüllt; das Mannit wird zugegeben und mit WfI auf Ansatzvolumen aufgefüllt; die Lösung wird sterilfiltriert, in Einzelbehältnisse abgefüllt und autoklaviert.

Beispiel XVII

Liposomale Formulierung für die intravenöse Injektion mit
7.5 mg Wirksubstanz (A) oder (B)

Zusammensetzung:

Wirksubstanz (A) oder (B)	7.5 mg
Ei-lecithin, z.B. Lipoid E 80	100.0 mg
Cholesterol	50.0 mg
Glycerin	50.0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1.0 ml

Herstellung:

Der Wirkstoff wird in einer Mischung aus Lecithin und Cholesterol gelöst; die Lösung wird zu einer Mischung aus Glycerin und WfI gegeben und mittels Hochdruck-Homogenisation oder Microfluidizer-Technik homogenisiert; die so erhaltene liposomale Formulierung wird unter aseptischen Bedingungen in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel XVIII

Suspension für die nasale Applikation mit 20 mg Wirksubstanz
(A) oder (B)

Zusammensetzung:

Wirksubstanz (A) oder (B)	20.0	mg
Carboxymethylcellulose (CMC)	20.0	mg
Natriummonohydrogenphosphat/Natrium- dihydrogenphosphat-Puffer pH 6.8	q.s.	
Natriumchlorid	8.0	mg
Parahydroxybenzoesäuremethylester	0.01	mg
Parahydroxybenzoesäurepropylester	0.003	mg
Wasser gereinigt ad	1.0	ml

Herstellung:

Der Wirkstoff wird in einer wässrigen CMC-Lösung suspendiert; die anderen Bestandteile werden nacheinander zur Suspension gegeben und die Suspension mit gereinigtem Wasser auf Ansatzvolumen aufgefüllt.

Beispiel XIX

Wässrige Lösung für die subcutane Applikation mit 10 mg Wirk-
substanz (A) oder (B)

Zusammensetzung:

Wirksubstanz (A) oder (B)	10.0	mg
Natriummonohydrogenphosphat/Natrium- dihydrogenphosphat-Puffer q.s. ad pH	7.0	
Natriumchlorid	4.0	mg
Wasser für Injektionszwecke ad	0.5	ml

Herstellung:

Der Wirkstoff wird in der Phosphatpufferlösung gelöst, nach Zugabe des Kochsalz wird mit Wasser auf Ansatzvolumen aufge-

füllt. Die Lösung wird sterilfiltriert und nach Abfüllung in ein entsprechendes Behältnis autoklaviert.

Beispiel XX

Wässrige Suspension für die subcutane Applikation mit 5 mg
Wirksubstanz (A) oder (B)

Zusammensetzung:

Wirksubstanz (A) oder (B)	5.0 mg
Polysorbat 80	0.5 mg
Wasser für Injektionszwecke	0.5 ml

Herstellung:

Der Wirkstoff wird in der Polysorbat 80-Lösung suspendiert und mittels geeigneter Dispergiertechnik (z.B. Naßmahlung, Hochdruckhomogenisation, Mikrofluidisierung etc.) auf eine Teilchengröße von ca. 1 µm zerkleinert. Die Suspension wird unter aseptischen Bedingungen in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Wirkstoffs ausgewählt aus CGRP-Antagonisten und CGRP-Release-Hemmern zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß diese in Monotherapie mit einem Einzelwirkstoff erfolgt.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß diese in Ergänzung zu einer Hormonsubstitutionstherapie erfolgt.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein CGRP-Antagonist ist.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der CGRP-Antagonist ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

(A) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(B) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(C) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(D) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin,

- (E) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (F) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (G) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (H) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (I) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (J) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (K) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (L) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (M) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-hexyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(N) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-cyclopropylmethyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(O) 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3-ethenyl-D,L-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

(P) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(Q) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminocarbonyl)-N-phenylamino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(R) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin,

(S) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(T) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(U) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[3-(dimethylamino)propyl]-piperazin,

(V) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

- 33 -

(W) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[(1-methyl-4-piperidinyl)carbonyl]-piperazin,

(X) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[(1-methyl-4-piperazinyl)carbonyl]-piperazin,

(Y) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-[4-(dimethylamino)butyl]phenyl]-piperazin,

(Z) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin,

(AA) 1-[N²-[[4-(1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

(AB) 1-[N²-[[4-(1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-tryptyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

(AD) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methoxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(AE) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dibromophenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

- 34 -

(AF) 1-[N²-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(AG) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-6-hydroxy-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AH) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(AI) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(AJ) (R,S)-1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-4-oxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AK) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AL) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)carbonyl]-piperidin,

(AM) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AN) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶,N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

- 35 -

(AO) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-bromophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(AP) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,

(AQ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AR) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,

(AS) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(AT) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(AU) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)piperidin,

(AV) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(methylsulfonyl)-4-piperidinyl]-piperidin,

(AW) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(AX) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

(AY) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(AZ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,

(BA) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(BB) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(BC) 1-[N⁶-Acetyl-N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(BD) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

(BE) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(BF) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(BG) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(hydroxycarbonylmethyl)-4-piperidinyl]-piperidin,

(BH) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methylsulfonyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(BI) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin,

(BJ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(BK) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-hydroxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(BL) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

(BM) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

(BN) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[4-(3-bromophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,

(BO) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin,

- 38 -

(BP) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(BQ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin,

(BR) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidinyl]-piperidin,

(BS) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,

(BT) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin,

(BU) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin,

(BV) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

(BW) 1-[N2-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,

(BX) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

- (BY) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (BZ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,
- (CA) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (CB) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin,
- (CC) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (CD) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (CE) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(1-oxoethyl)phenyl]-piperazin,
- (CF) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (CG) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-nitrophenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,

(CH) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-pyrrolidinyl)-piperidin,

(CI) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin und

(CJ) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren physiologisch verträglichen Salze.

6. Verwendung eines Wirkstoffs ausgewählt aus CGRP-Antagonisten und CGRP-Release-Hemmern zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel nur einen Wirkstoff enthält.

8. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein CGRP-Antagonist ist.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der CGRP-Antagonist ausgewählt ist aus der Gruppe gemäß Anspruch 5.

10. Arzneimittel zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen, enthaltend als Wirkstoff einen oder mehrere CGRP-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Februar 2001 (15.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/10425 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/495**,
31/445, 31/505, 31/55, 31/54, A61P 15/12

(74) Anwalt: **LAUDIEN, Dieter**; Boehringer Ingelheim
GmbH, B Patente, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/07613**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. August 2000 (05.08.2000)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:
199 37 304.3 10. August 1999 (10.08.1999) **DE**

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**
[DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **DOODS, Henri**
[NL/DE]; Freiherr-von-König-Strasse 6, 88447
Warthausen (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Öschweg
11, 88447 Warthausen (DE). **EBERLEIN, Wolfgang**
[DE/DE]; Obere Au 6, 88400 Biberach (DE). **ENGEL,**
Wolfhard [DE/DE]; Mozartstrasse 13, 88400 Biberach
(DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: **7. Februar 2002**

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **USE OF CGRP ANTAGONISTS AND CGRP RELEASE INHIBITORS FOR CONTROLLING MENOPAUSAL HOT
FLASHES**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON CGRP-ANTAGONISTEN UND CGRP-RELEASE-HEMMERN ZUR BEKÄMP-
FUNG MENOPAUSALER HITZEWALLUNGEN**

(57) Abstract: The invention relates to the use of CGRP antagonists and CGRP release inhibitors for controlling menopausal hot
flashes, to corresponding medicaments containing, as an active substance, one or more CGRP antagonists and/or CGRP release
inhibitors, and to the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von CGRP-Antagonisten und CGRP-Release-Hemmern zur Be-
kämpfung menopausaler Hitzewallungen sowie entsprechende Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff einen oder mehrere CGRP-An-
tagonisten oder/und CGRP-Release-Hemmer, und deren Herstellung.

WO 01/10425 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/07613

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/495 A61K31/445 A61K31/505 A61K31/55 A61K31/54
A61P15/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, CHEM ABS Data, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 11128 A (EBERLEIN WOLFGANG ; ENTZEROOTH MICHAEL (DE); HALLERMAYER GERHARD (DE) 19 March 1998 (1998-03-19)	10
A	claims 1,8 page 66 -page 136	1-9
E	DE 199 11 039 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 14 September 2000 (2000-09-14) page 7, line 11 -page 8, line 20 page 12, line 37 - line 60	10
A	US 5 910 482 A (WIMALAWANSA SUNIL J ET AL) 8 June 1999 (1999-06-08) column 1, line 9 - line 22 column 1, line 60 -column 2, line 5	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 September 2001

Date of mailing of the international search report

05/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int .ional Application No
PCT/EP 00/07613

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 821 061 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;MEDIMMUNE INC (US)) 28 January 1998 (1998-01-28) page 3, line 34 - line 44 -----	1-10
P,X	DOODS: "pharmacological profile..." BR. J. PHARMACOL., vol. 129, no. 3, 2000, pages 420-423, XP000992559 page 420, column 2, paragraph 1 page 423, column 2, paragraph 2 -----	10

Additional matter PCT/ISA/210

Continuation of Field I.2

Relevant Patent Claims Nos. 1-4, 6-9 relate to a compound respectively characterized by a worthwhile peculiarity or quality, namely the activity as CGRP antagonists and CGRP release inhibitors.

The patent claims thus comprise all products, etc., which have this peculiarity or quality, whereas the description of the patent application provides support for only a limited number of such products, etc. under the terms of PCT Article 5. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support or the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears to be impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought. Nevertheless, the patent claims also lack the clarity required in PCT Article 6, whereby an attempt was made to define the compound in terms of the respectively desired outcome. In addition, this absence of clarity is such that it makes it impossible to conduct a meaningful search with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason, the search was directed at the portions of the patent claims, which can be regarded as supported and disclosed in the above-mentioned sense, namely at the portions relating to the products as cited in Claim No. 5.

Claims completely searched: 5, 10.

Claims incompletely searched: 1-4, 6-9

The applicant is therefore advised that patent claims or sections of patent claims laid to inventions for which no international search report was drafted normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). Similar to the authority entrusted with the task of carrying out the international preliminary examination, the EPO also does not generally carry out a preliminary examination of subject matter for which no search has been conducted. This is also valid in the case when the patent claims have been amended after receipt of the international search report (PCT Article 19), or in the case when the applicant submits new patent claims pursuant to the procedure in accordance with PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07613

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9811128	A	19-03-1998	DE 19636623 A1	12-03-1998
			DE 19720011 A1	19-11-1998
			AU 721035 B2	22-06-2000
			AU 4119697 A	02-04-1998
			BG 103250 A	31-05-2000
			BR 9712023 A	31-08-1999
			CN 1230196 A	29-09-1999
			CZ 9900823 A3	16-06-1999
			EE 9900115 A	15-10-1999
			WO 9811128 A1	19-03-1998
			EP 0927192 A1	07-07-1999
			HR 970481 A1	31-08-1998
			JP 2000505100 T	25-04-2000
			NO 991130 A	05-05-1999
			PL 331989 A1	16-08-1999
			SK 29799 A3	13-03-2000
			TR 9900537 T2	21-07-1999
			HU 9904501 A2	28-04-2000
DE 19911039	A	14-09-2000	DE 19911039 A1	14-09-2000
			AU 4288000 A	04-10-2000
			WO 0055154 A1	21-09-2000
US 5910482	A	08-06-1999	AU 2657897 A	10-10-1997
			EP 0896581 A1	17-02-1999
			WO 9734922 A1	25-09-1997
EP 0821061	A	28-01-1998	US 5710024 A	20-01-1998
			EP 0821061 A2	28-01-1998
			JP 10201482 A	04-08-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. tionales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07613

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/495 A61K31/445 A61K31/505 A61K31/55 A61K31/54
A61P15/12

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, CHEM ABS Data, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 11128 A (EBERLEIN WOLFGANG ; ENTZERO TH MICHAEL (DE); HALLERMAYER GERHARD (DE) 19. März 1998 (1998-03-19)	10
A	Ansprüche 1,8 Seite 66 -Seite 136	1-9
E	DE 199 11 039 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 14. September 2000 (2000-09-14) Seite 7, Zeile 11.-Seite 8, Zeile 20 Seite 12, Zeile 37 - Zeile 60	10
A	US 5 910 482 A (WIMALAWANSA SUNIL J ET AL) 8. Juni 1999 (1999-06-08) Spalte 1, Zeile 9 - Zeile 22 Spalte 1, Zeile 60 -Spalte 2, Zeile 5 --- -/--	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. September 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/10/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonzano, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. tionales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07613

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 821 061 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;MEDIMMUNE INC (US)) 28. Januar 1998 (1998-01-28) Seite 3, Zeile 34 - Zeile 44 ---	1-10
P,X	DOODS: "pharmacological profile..." BR. J. PHARMACOL., Bd. 129, Nr. 3, 2000, Seiten 420-423, XP000992559 Seite 420, Spalte 2, Absatz 1 Seite 423, Spalte 2, Absatz 2 -----	10

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-4,6-9 beziehen sich auf eine Verbindung, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich die Aktivität als CGRP-ANTagonisten und CGRP-Release-Hemmern.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte wie in der Anspruch 5 angegeben.

Ansprüche völlig gesucht: 5,10.

Ansprüche unvollig gesucht: 1-4,6-9.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. ionales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07613

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9811128 A	19-03-1998	DE 19636623 A1	12-03-1998
		DE 19720011 A1	19-11-1998
		AU 721035 B2	22-06-2000
		AU 4119697 A	02-04-1998
		BG 103250 A	31-05-2000
		BR 9712023 A	31-08-1999
		CN 1230196 A	29-09-1999
		CZ 9900823 A3	16-06-1999
		EE 9900115 A	15-10-1999
		WO 9811128 A1	19-03-1998
		EP 0927192 A1	07-07-1999
		HR 970481 A1	31-08-1998
		JP 2000505100 T	25-04-2000
		NO 991130 A	05-05-1999
		PL 331989 A1	16-08-1999
		SK 29799 A3	13-03-2000
		TR 9900537 T2	21-07-1999
		HU 9904501 A2	28-04-2000
DE 19911039 A	14-09-2000	DE 19911039 A1	14-09-2000
		AU 4288000 A	04-10-2000
		WO 0055154 A1	21-09-2000
US 5910482 A	08-06-1999	AU 2657897 A	10-10-1997
		EP 0896581 A1	17-02-1999
		WO 9734922 A1	25-09-1997
EP 0821061 A	28-01-1998	US 5710024 A	20-01-1998
		EP 0821061 A2	28-01-1998
		JP 10201482 A	04-08-1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)